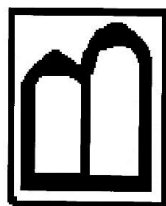


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری رشته پزشکی

عنوان

بررسی میزان فراوانی و انواع موتاسیون ژن MEFV در جمعیت نرمال در استان اردبیل

استاد راهنما:

دکتر فرهاد صالح زاده

استاد مشاور :

دکتر افشان شرقی

دکتر سعید حسینی

نگارش:

آتنا متیقنی - مهسا متقی

شماره پایان نامه: 0673

بنام آنکه جان را فکرت آموخت

خدای را بسی سپاس که از روی کرم، پدر و مادری فداکار نصیم
ساخته

تا در سایه ی درخت پر بار وجودشان پیاسیم و از ریشه ی آنها شاخ و
برگ گیرم

واز سایه ی وجودشان در راه کسب دین و دانش بهره گیرم.
والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است
بر بودنم

چرا که این دو موجود مقدس پس از پروردگار، مایه هستی ام بوده
اند، دستم را گرفتند

ودر این وادی پر فراز و نشیب زندگی ، چگونه راه رفتن را به من
آموختند.

آموزگارانی که برایم زندگی و انسان بودن را معنا کردند.
حال این برگ سبزی است تحفه ی درویش تقدیم به آستان
آنان.....

تشکر و قدردانی

حمد و سپاس مخصوص خدایی است که جهان را پر از نشانه آفرید
برای پی بردن به عظمت خودش و توفیق مطالعه ی پدیده های
علمی را با توجه به درک محدود ما بر ما عنایت فرمود. اکنون که باید
آغازی بر یک پایان بنگاریم بر خود لازم می دانیم که از استاد محترم
جناب آقای دکتر فرهاد صالح زاده بخاطر راهنمایی های ارزنده شان
در راستای انجام این پروژه نهایت تقدیر و تشکر را نمایم. در اینجا
لازم می دانیم از زحمات استادان گرامی سرکار خانم دکتر افشان
شرقی و آقای دکتر سعید حسینی بخاطر کمک های ارزشمندشان
قدردانی نمایم.

فصل اول: طرح تحقیق Error! Bookmark not defined.

1-1 مقدمه Error! Bookmark not defined.

2-1 بیان مسئله Error! Bookmark not defined.

3-1 تعریف واژه ها Error! Bookmark not defined.

4-1 اهداف Error! Bookmark not defined.

1-4-1 هدف کلی مطالعه Error! Bookmark not defined.

2-4-1 اهداف اختصاصی Error! Bookmark not defined.

1-4-3 سوالات / فرضیات Error! Bookmark not defined.

فصل دوم: پیشینه تحقیق Error! Bookmark not defined.

1-2 مبانی نظری Error! Bookmark not defined.

1-1-2 اپیدمیولوژی بیماری Error! Bookmark not defined.

2-1-2 توارث بیماری Error! Bookmark not defined.

3-1-2 علائم بیماری Error! Bookmark not defined.

4-1-2 عوارض بیماری Error! Bookmark not defined.

5-1-2 تست های آزمایشگاهی Error! Bookmark not defined.

6-1-2 درمان Error! Bookmark not defined.

2-2 بررسی متون Error! Bookmark not defined.

فصل سوم: شیوه اجرای تحقیق Error! Bookmark not defined.

1-3 نوع مطالعه: Error! Bookmark not defined.

2-3 محیط پژوهش	Error! Bookmark not defined.
3-3 جامعه آماری و حجم نمونه	Error! Bookmark not defined.
4-3 روش گرد آوری اطلاعات	Error! Bookmark not defined.
5-3 روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری	Error! Bookmark not defined.
6-3 معیار ورود	Error! Bookmark not defined.
7-3 معیار خروج	Error! Bookmark not defined.
8-3 ملاحظات اخلاقی	Error! Bookmark not defined.
9-3 محدودیت مطالعه	Error! Bookmark not defined.
10-3 متغیر های مطالعه	Error! Bookmark not defined.
11-3 نحوه آنالیز ژنتیکی	Error! Bookmark not defined.
1-11-3 استخراج DNA	Error! Bookmark not defined.
2-11-3 تکثیر ژن MEFV با روش PCR	Error! Bookmark not defined.
3-11-3 الکتروفورز	Error! Bookmark not defined.
4-11-3 هیبریداسیون	Error! Bookmark not defined.
5-11-3 شستشو	Error! Bookmark not defined.
6-11-3 رنگ کردن	Error! Bookmark not defined.
7-11-3 بررسی	Error! Bookmark not defined.
فصل چهارم: یافته ها	Error! Bookmark not defined.
1-4 توزیع جنسی	Error! Bookmark not defined.

Error! Bookmark not defined.

2-4 توزیع شهری نمونه ها Error! Bookmark not defined.

3-4 فراوانی جهش در بین دو جنس Error! Bookmark not defined.

4-4 فراوانی انواع جهش در بین نمونه ها Error! Bookmark not defined.

5-4 جهش های هتروزیگوت Error! Bookmark not defined.

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری Error! Bookmark not defined.

۵- ۱ بحث Error! Bookmark not defined.

2-5- نتیجه گیری Error! Bookmark not defined.

Error! Bookmark not defined.

3-5 محدودیت ها Error! Bookmark not defined.

4- 5 پیشنهادات Error! Bookmark not defined.

منابع Error! Bookmark not defined.

فهرست جداول

جدول 1-4 فراوانی جهش در بین دو جنس.....30

فهرست نمودارها

نمودار 2-4 توزیع شهری نمونه

ها..... 28

نمودار 1-4 توزیع جنسی نمونه ها..... 29

نمودار 3-4 فراوانی انواع جهش در بین نمونه

ها..... 31

فهرست علائم اختصاری

FMF: Familial Mediterranean Fever

MEFV: Mediterranean Fever Gene

HSP: Henoch Schonlein Purpura

PAN: Poly Arteritis Nodosa

PCR: Polymerase Chain Reaction

بررسی میزان فراوانی و انواع موتاسیون ژن MEFV در جمعیت نرمال در استان اردبیل

چکیده

سابقه و هدف: بیماری تب مدیترانه ای فامیلی Familian Mediterraanne Fever یک بیماری ارثی خود التهابی است که از طریق ژن MEFV به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می رسد FMF. در حاشیه ی دریای مدیترانه ،نژادهای ترک،یهودی های اشکنازی،عرب و ارمنی شیوع بیشتری دارد. ژن مسئول در فرد مبتلا به FMF ژن MEFV می باشد. برای ابتلا به FMF نیاز به وجود 2 کپی از ژن جهش یافته می باشد که یکی از پدر و دیگری از مادر به ارث می رسد. این بیماری با تب های راجعه و التهاب غشاهای سروزی مشخص میشود که منجر به درد شکم، درد مفصل و دردهای سینه ای می شود و مهم ترین عارضه ی بیماری FMF آمیلوئیدوز است.علائم این بیماری می تواند در دهه اول زندگی بروز کند.(8-11) با توجه به اهمیت بیماری FMF و شیوع آن در استان اردبیل و همچنین مشاهده نقش این ژن (MEFV) در بسیاری از بیماری های روماتولوژیک نظیر بهجت ، Poly Arteritis Nodosa ، Henoch Schonlein Purpura و حتی بیماری های غیر روماتولوژیک لزوم شناسایی شیوع موتاسیونی این ژن در جمعیت نرمال از نظر پایه ریزی مطالعات مختلف در نقش اتیولوژیک آن دارای اهمیت می باشد، و به همین دلیل این مطالعه جهت بررسی میزان و نوع این موتاسیون در جمعیت نرمال منطقه طراحی گردید.

مواد و روش ها: در این مطالعه، افراد مورد مطالعه، پرسشنامه هایی را که شامل اطلاعاتی نظیر جنسیت بیمار،محل زندگی بیمار،سابقه ی بیماری های خانوادگی و سابقه ی سایر بیماری های روماتولوژیک و نداشتن شواهد FMF برحسب معیارهای تل-هاشومر در خود و بستگان درجه یک وارد مطالعه شدند. بنا به میزان جمعیت هر شهر استان اردبیل با همان تناسب افراد وارد مطالعه شدند . تعداد افرادی که وارد مطالعه شدند از طریق فرمول کوکران 224 نفر محاسبه شد و این تعداد به طور تصادفی از بین بیمارانی که جهت آنژیوگرافی به مرکز آنژیوگرافی بیمارستان امام خمینی اردبیل مراجعه کرده بودند انتخاب شد. استخراج ژن به روش Boiling و توسط بافر ها و لیز کننده های شرکت Vienna Lab Diagnostics GmbH انجام شد و تکثیر با روش PCR انجام شده و توالی های MEFV ارزیابی شده و جهش های آن شناسایی شد.

یافته ها: از 224 موردی که وارد مطالعه شدند 113 مورد (50.4٪) مرد و 111 (49.6٪) مورد زن بودند. موتاسیون در افراد بررسی شد 57 مورد (25٪) جهش داشتند که 28 مورد مرد (49٪) و 29 مورد زن (51٪) بودند. بیشترین موتاسیون یافت شده به ترتیب E148Q با 41 مورد (18.3٪) سپس P369S با 7 مورد (3.1٪) و V726A 5 مورد (2.2٪) بود. از جهش A744S 3 مورد (1.3٪) و از F479L و M694V و R761H هر کدام 2 مورد (0.8٪) و نهایتاً از جهش K695R تنها یک مورد (0.4٪) دیده شد.

نتیجه گیری: نتیجه حاصل اینکه 25٪ از جمعیت نرمال منطقه مورد مطالعه در این پژوهش جهش MEFV ژن داشتند که هتروزیگوت بوده و بیشترین موتاسیون یافت شده به ترتیب E148Q با 41 مورد (18.3٪) سپس P369S با 7 مورد (3.1٪) و V726A 5 مورد (2.2٪) بود. از جهش A744S 3 مورد (1.3٪) و از F479L و M694V و R761H هر کدام 2 مورد (0.8٪) و نهایتاً از جهش K695R تنها یک مورد (0.4٪) دیده شد

کلمات کلیدی: تب مدیترانه ای فامیلی ، موتاسیون ژنی MEFV